

© НОВИКОВА И.А., 2002

## КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АДОПТИВНОЙ ТЕРАПИИ

НОВИКОВА И.А.

*Витебский государственный медицинский университет**Кафедра клинической лабораторной диагностики*

**Резюме.** В обзоре анализируется современное состояние проблемы адоптивной терапии и ее модификации – экстракорпоральной иммунофармакотерапии (ЭИФТ). Описаны иммуномодулирующие эффекты модифицированных препаратами аутолимфоцитов *in vitro* и *in vivo*. Приводятся результаты клинической апробации метода ЭИФТ при различных иммунопатологических синдромах. Представлены основные научные гипотезы о механизмах реализации лечебного эффекта адоптивной иммуномодуляции. Обозначены перспективы дальнейших исследований методов терапии аутолимфоцитами.

**Ключевые слова:** *иммунокоррекция, аутолимфоциты, стимуляция ex vivo.*

**Abstract.** The present state of adoptive therapy and its modification – extracorporeal immune pharmacotherapy (EIPT) - has been analyzed in this review. The immunomodulated effects of autolymphocytes modified by various preparations *in vitro* and *in vivo* have been described. The results of the EIPT method clinical approbation in patients with different immunopathological syndromes are shown. The main scientific hypotheses about the mechanisms of curative effect realization of adoptive immunomodulation are presented. The perspectives of the future study of autolymphocyte therapy methods have been proposed by the author.

В настоящее время в комплекс традиционных методов лечения многих заболеваний прочно вошли различные способы коррекции иммунологических нарушений, способствующие выздоровлению или достижению длительной ремиссии у больных [25].

Наряду со значительными успехами иммуномодулирующей терапии, в последние годы появились данные, указывающие на ряд серьезных проблем, вызывающих сложности в вопросах ее применения. Оказалось, что большинство из известных и широко используемых в настоящее время иммуномодуляторов типа препаратов тимуса, бактериальных препаратов и вакцин, препаратов интерферона и интерлейкинов, природных и синтетических пептидов обладают рядом недостатков, связанных прежде всего с коротким периодом их жизни в организме, возможностью сенсibilизации организма и опреде-

ленным токсическим эффектом [25]. Серьезной проблемой иммуномодулирующей терапии является недостаточная эффективность иммунокорригирующих средств, обусловленная развитием фармакорезистентности, вследствие ингибирующего действия продуктов метаболизма, наличия эндотоксикоза, препятствующего нормальному функционированию и взаимодействию клеток иммунной системы [23]. Значимый вклад в снижение эффективности иммуномодуляторов при традиционных путях введения вносят процессы ферментативного гидролиза в тканях и жидкостях организма, а также связывание препаратов с биологически активными веществами межклеточной жидкости.

В связи с расширением круга патологических состояний, сопровождающихся нарушением иммунных функций и не всегда эффективной их терапией, особую актуальность приобретает разработка новых путей иммунопрофилактики и иммунотерапии. Наиболее целесообразно и перспективно применение методов иммунокоррекции, ока-

*Адрес для корреспонденции:* 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра клинической лабораторной диагностики - Новикова И.А.

зывающих на иммунные реакции опосредованное действие, то есть запускающих собственные иммунорегулирующие системы организма. Таким требованиям отвечают различные модификации адоптивных методов терапии, смысл которой заключается в экстракорпоральном программировании лимфоцитов, «внесении» в лимфоциты больного заданных свойств с помощью воздействия интерлейкинами, антигенами, иммунотропными средствами [32].

### **Понятие об адоптивной иммунотерапии**

Адоптивная иммунотерапия возникла в связи с изучением противоопухолевого иммунитета. Было показано, что перенос лимфоцитов от сенсibilизированных животных к интактным способствует отторжению у последних экспериментальных опухолей и даже прижившихся аллотрансплантатов кожи [43]. Отсюда и термин «адоптивный», или «воспринятый» иммунитет, происходящий от слова *adoption* - принятие, усвоение.

В истоке методов адоптивной терапии лежат трансфузии донорских лимфоцитов. Еще в 60-е годы было установлено, что введение онкобольным иммунокомпетентных клеток или их продукта - фактора переноса приводит к выраженному иммунокоррирующему эффекту [38]. Позднее было выявлено, что метод иммунокоррекции с помощью трансфузии донорских лимфоцитов имеет ряд противопоказаний, связанных с совместимостью донора и реципиента, опасностью посттрансфузионной иммунизации, а также развития реакции трансплантат против хозяина на фоне выраженной иммунодепрессии. Было показано, что иммунокоррирующее влияние цельных клеток выражено в большей степени, чем фактора переноса [45]. Поэтому научный поиск сместился в направлении использования обработанных различными иммунотропными средствами аутологичных лимфоцитов. Опираясь на экспериментальные исследования, показавшие, что стимуляция иммуноцитов митогенами или ИЛ-2 в течение 2-7 суток приводит к накоплению в культуре клеток со свойства-

ми киллеров, лизирующих опухолевые клетки [33,36,48], было предпринято введение таких клеток онкобольным, и в ряде случаев получено рассасывание опухоли [37,44,46,49]. Адоптивная иммунотерапия, основанная на активации антигенспецифических лимфоцитов вне организма с помощью интерлейкинов (лимфокинактивированные киллеры) или специфического антигена в сочетании с другими подходами, до настоящего времени широко используется в онкологии [4,34,35,41].

Перспективны и активно разрабатываются подходы к адоптивной терапии вирусных инфекций [42]. Однако эффективность такой терапии при вирусных заболеваниях снижена в связи с тем, что вирусы располагают тактикой избегания механизмов Т-клеточной защиты, которые распространяются и на вводимые Т-клетки. Усилия направляются на разработку подходов, основанных на использовании Т-клеток, трансфецированных генами, позволяющими преодолеть вирусные механизмы избегания иммунной защиты.

### **Экстракорпоральная иммунофармакотерапия**

Оригинальный подход, основанный на адоптивном переносе экстракорпорально модифицированных лекарственными препаратами иммунокомпетентных клеток, предложен в середине 80-х годов коллективом советских ученых [1]. Метод был назван «экстракорпоральная иммунофармакотерапия» (ЭИФТ) [9]. Экспериментальным обоснованием ЭИФТ явился тот факт, что обработанные диуцифоном в течение 2-4 часов иммунокомпетентные клетки усиливали пролиферативный ответ интактных лимфоцитов на митогены *in vitro* [11] и иммунный ответ на эритроциты барана *in vivo* [9], причем для проявления максимального усиления ответа свежевыделенных клеток было достаточно добавления 10% активированных клеток [11,26]. Аналогично обработанные клетки снижали ЛПС-стимулированную продукцию ФНОб в культуре аутологичных мононуклеаров (МНК) периферической крови доно-

ров, ингибировали адгезивную способность аутологичных нейтрофилов и оказывали регулирующий эффект на активацию лизосомального аппарата моноцитов [31]. Выявлена их способность усиливать NK-активность интактных клеток по отношению к человеческой эритромиелоидной линии K-562, снижать продукцию IgE в культуре МНК [3].

Иммуномодулирующими свойствами обладали иммунокомпетентные клетки, обработанные и другими лекарственными препаратами. Так, внесение в культуру МНК, стимулированных Con A, 10% модифицированных дексаметазоном, простеноном или зуфиллином клеток, приводило к снижению экспрессии CD4, CD25, HLA-DR, но увеличению CD8 [6].

Позднее было показано, что иммуномодулирующую активность по отношению к интактным клеткам удастся индуцировать в МНК при краткосрочной (в течение 30 минут) инкубации с иммуномодуляторами. Так, в исследованиях, проведенных на лейкоцитах здоровых лиц и больных остеомиелитом, выявлено, что преобработанные в течение 30 минут фармакотерапевтическими (тималин, стафилококковый анатоксин, преднизолон, зуфиллин) или физическими (He-Ne лазерное излучение) средствами МНК в смешанной культуре с аутологичными интактными клетками вызывали модификацию экспрессии E-рецепторов и HLA-DR антигенов на лимфоцитах, изменение метаболической и спонтанной миграционной активности нейтрофилов, увеличение спонтанной и ЛПС-стимулированной продукции ФНОб МНК [13]. Причем, эффект модифицированных препаратами или лазерным излучением МНК не соответствовал по направлению и значительно превосходил по выраженности прямое действие этих же иммуномодуляторов на культуру клеток. Наблюдаемый иммуномодулирующий эффект проявлялся только в условиях прямого межклеточного взаимодействия модифицированных клеток с интактными и был обусловлен продукцией в процессе взаимодействия клеток растворимых биологически активных факторов [18,39,40].

### Механизмы иммуномодулирующего действия адоптивных методов терапии

До сих пор остается нерешенным вопрос о механизмах реализации иммуномодулирующего эффекта модифицированных препаратами иммунокомпетентных клеток. При длительной (в течение 2-7 суток) инкубации клеток с интерлейкинами, например ИЛ-2, показано накопление клеток-эффекторов, в частности цитотоксических лимфоцитов (лимфокинактивированные киллеры), проявляющих свою активность при реинфузии пациентам [33,37,46]. В случае использования для активации иммуноцитов фармакотерапевтических средств и длительности инкубации в течение 2-4 часов, предполагается индукция клеток-регуляторов иммунорегенеза, способных усиливать функциональную активность окружающих клеток и фактически опосредовать эффект препарата, который использован для модификации [5]. Эта гипотеза доказывается экспериментальными работами, в которых продемонстрировано, что регуляторная активность обработанных диуцифоном МНК отчасти связана с продукцией этими клетками ИЛ-2, что подтверждалось индукцией супернатантом этих клеток пролиферативного ответа ИЛ-2 зависимой линии клеток CTLL-2 [22]. В параллельных исследованиях хелперной активности стимулированных диуцифоном клеток *in vitro* и продукции ими ИЛ-2 продемонстрировано, что оба эти процесса индуцируются препаратом в одних и тех же диапазонах доз. Далее было продемонстрировано, что обработка активированных диуцифоном клеток глютаровым альдегидом (0,125%), которая предотвращает способность к секреции растворимых медиаторов, не отменяет их эффект на свежeweделенные лимфоциты, хотя и требует добавления большего количества обработанных клеток (20%). Трипсинизация клеток после стимуляции диуцифоном полностью отменяла их усиливающее действие. Учитывая эти факты, а также отсутствие прямой связи между секрецией клетками ИЛ-2 и проявлением их хелперной активности в модельной системе *in vitro*, авторы пришли к выводу, что механизм имму-

норегуляторного действия клеток, обработанных диуцифоном, обусловлен как секретцией растворимых форм ИЛ-2, так и экспрессией мембранассоциированных форм ИЛ-2 [22].

Возможность индукции иммуномодулирующей активности у лимфоцитов, преобработанных иммуномодуляторами в течение 30 минут, а также несоответствие эффектов препаратов и обработанных ими клеток, позволили предположить наличие у модифицированных клеток своего особого механизма иммуномодулирующего действия, не связанного лишь с опосредованием эффекта препарата, который использован для модификации [13]. По-видимому, под действием препаратов или физических факторов происходит модификация клеточной поверхности, что приводит при ко-культивировании интактных и модифицированных клеток к развитию смешанной культуры лейкоцитов в аутологичной системе. Следствием прямых контактных взаимодействий модифицированных и интактных клеток является формирование двунаправленных сигналов, приводящих к активации взаимодействующих клеток и секреции факторов с иммунорегуляторной активностью, способных инициировать самостоятельные цепи событий в зависимости от условий дальнейшего культивирования. Такая схема развития эффекта объясняет появление у лимфоцитов иммуномодулирующей активности по отношению к интактным клеткам уже через 0,5 часа культивирования с иммуномодуляторами, тогда как для индукции клеток-регуляторов необходима инкубация не менее 2-4 часов. Эта же схема объясняет наличие разнонаправленности в действии самих иммуномодуляторов и модифицированных ими клеток.

#### **Техника проведения и клиническая эффективность ЭИФТ**

Метод ЭИФТ объединяет в себе положительные стороны плазмафереза и возможность фармакологического воздействия на клетки иммунной системы вне организма. Метод проводится следующим образом. Из

венозной крови больного в стерильных условиях выделяют лейкоциты ( $2-8 \cdot 10^9/\text{л}$ ). Плазму утилизируют, эритроциты реинфузируют больному. Лейкоциты отмывают от плазмы, разводят в физиологической среде и производят обработку лекарственными препаратами в термостатируемых условиях, после чего клетки отмывают от препарата и реинфузируют больному внутривенно капельно.

Существуют различные модификации проведения метода ЭИФТ. Замена физиологического раствора раствором Рингера и добавление в среду инкубации аминокислотного комплекса (Vamin, Alvesin) позволяют повысить жизнеспособность клеток, а использование реоплиглюкина для сепарирования лейкоцетов - обогатить клеточную суспензию лимфоцитами [30,31]. Сокращение сроков инкубации иммунокомпетентных клеток с препаратами до 30 минут обеспечивает полное сохранение их жизнеспособности, не снижая иммуномодулирующей активности [17,19].

Наиболее широко изучена клиническая эффективность экстракорпоральных схем применения диуцифона. Проведение ЭИФТ с диуцифоном у больных гнойной инфекцией оказывало значительный эффект на выраженность интоксикационного синдрома. Интоксикация купировалась у 32% больных уже после первого сеанса. Отмечалось также очищение ран от некрозов, интенсивное развитие грануляций, уменьшение размеров раны. Одновременно наблюдалась положительная иммунологическая динамика: нормализация баланса иммунорегуляторных субпопуляций, снижение продукции ФНО $\alpha$  в культуре МНК больных [8,30]. ЭИФТ с диуцифоном при сепсисе повышала чувствительность к антибактериальной терапии, усиливала экспрессию на моноклеларах CD4, CD8, HLA-DR и нормализовала функциональную активность нейтрофилов [8]. МНК, стимулированные диуцифоном, оказались высоко эффективными при лечении тяжелого atopического синдрома, инфекционно-аллергической бронхиальной астмы, острых токсикоаллергических реакциях на меди-

каменты [29]. Имеются сообщения об эффективном использовании ЭИФТ с диуцифоном при первичном бактериальном эндокардите [24].

Экстракорпоральные способы применения повышали клинико-иммунологическую эффективность и других иммуотропных средств. Так, включение в программу комплексного лечения больных сепсисом ЭИФТ тималином позволило в более короткие, чем при стандартной терапии (внутримышечное введение тималина), сроки добиться детоксикационного, иммунокорригирующего и санитизирующего эффектов, и при завершении курса терапии в 80% случаях купировать все симптомы патологического процесса [2,16,17]. Хорошие результаты лечения позволили сократить длительность пребывания таких больных в стационаре на  $9 \pm 3$  дня по сравнению с больными контрольной группы.

На больных рецидивирующей гнойной инфекцией (рецидивирующий фурункулез, стрептостафилодермия) произведена оценка эффективности экстракорпоральной схемы применения стафилококкового анатоксина (СА) [12,17]. ЭИФТ СА оказывала выраженное нормализующее действие на состояние специфического и неспецифического иммунитета пациентов: усиливала экспрессию на моноклеарах CD3, CD4, CD25, HLA-DR, улучшала функциональное состояние нейтрофилов, увеличивала титр антистафилококковых антител, устраняла дисбаланс провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 $\alpha$  и ФНО $\alpha$ . У больных, получивших СА по экстракорпоральной схеме, удалось достичь более продолжительных сроков ремиссии заболевания по сравнению со стандартной схемой иммунизации СА. Модифицированные СА аутологичные моноклеары оказались высоко эффективными при использовании в виде монотерапии у больных, резистентных к антибиотикам, то есть обладали собственным иммунокорригирующим эффектом.

На больных с тяжелым atopическим синдромом (бронхиальная астма, atopический дерматит) апробирована экстракорпоральная схема применения глюкокортикоидов. Выявлен мощный и быстрый противовоспалительный эффект ЭИФТ с дексаме-

тазоном при отсутствии осложнений и побочных эффектов с одновременной коррекцией показателей иммунного статуса [10,28]. Продemonстрирована возможность использования для обработки клеток-регуляторов нескольких лекарственных препаратов, например преднизолона и цианокобаламина, которые эффективно снимали проявления эндотоксикоза у ургентных больных с аллерго-иммунопатологическими состояниями.

Экстракорпоральная схема применения преднизолона оказалась более эффективной, чем стандартная терапия (прием препарата *per os*) и у больных ревматоидным артритом [19,47]. Отмечалось достоверно более быстрое купирование воспалительного процесса в суставах при одновременном отсутствии побочных проявлений, улучшение ранних и отдаленных результатов лечения, увеличение сроков ремиссии заболевания, снижение потребности в гормонах [20]. У ряда больных удалось полностью отменить ГК-контроль. Снижение гормонозависимости у больных ревматоидным артритом, получавшим преднизолон по экстракорпоральной схеме, связано, возможно, с тем, что такая схема лечения достоверно увеличивала уровень эндогенного кортизола в сыворотке крови. Кроме того, в опытах *in vitro* с культурой МНК больных РА показано, что в динамике ЭИФТ преднизолоном не изменяется его антипролиферативный эффект на ФГА-стимулированную культуру МНК *in vitro*, тогда как прием преднизолона *per os* индуцирует нечувствительность Т-лимфоцитов к ингибирующему действию преднизолона [14]. Этот феномен может лежать в основе развития гормонозависимости у больных РА, получающих преднизолон *per os*. Одновременно с положительным клиническим эффектом у больных РА на фоне ЭИФТ преднизолоном наблюдалась выраженная динамика лабораторных биохимических и иммунологических показателей: снижались СОЭ и С-реактивный белок, нормализовалось соотношение иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов, снижалась экспрессия маркеров активации (HLA-DR) на лимфоцитах, уменьшалось содержание иммунных комплексов и ФНО $\alpha$  в сыворотке крови, снижалась спонтанная и индуциро-

ванная продукция ФНОб и ИЛ-1в в культуре МНК [15].

### **Перспективы терапевтического использования аутолимфоцитов**

Представленные результаты исследований свидетельствуют, что ЭИФТ дает выраженный клинический эффект при различных заболеваниях с иммунопатологическим компонентом. Анализ результатов экстракорпорального применения различных иммуномодуляторов позволяет уже в настоящее время утверждать, что такой способ иммунокоррекции позволяет добиться максимально быстрого клинического эффекта, значительно повышает эффективность и безопасность иммуномодулирующих средств, устраняет возможность развития побочных эффектов, связанных с неадекватными сочетаниями лекарств, индивидуальной чувствительностью и непереносимостью. Важным преимуществом метода является возможность использования иммуномодуляторов в крайне широком диапазоне концентраций, обеспечение точного по времени и строго дозированного контакта клеток с препаратом и полного выведения клеток из под действия эндогенных супрессорных факторов. В частности, данный способ иммунокоррекции рассматривается как чрезвычайно перспективный для лечебного применения препаратов цитокинов. Как известно, одним из ограничений цитокиновой терапии является их быстрая элиминация из циркуляторного русла, что требует использования для достижения клинического эффекта высоких доз препарата, граничащих с токсическими. Оптимальным выходом в таких ситуациях является экстракорпоральная схема применения. Исследования в этом направлении уже проводятся. Так, продемонстрировано увеличение эффективности лейкинферона (комплексный препарат естественных цитокинов, содержащий ИФНб, ФНО, ИЛ-1, фактор ингибиции миграции) при его экстракорпоральном применении у онкологических больных [7]. Выявлено, что включение в программу комплексного лечения тяжелых хирургических больных экстракорпоральной

иммунотерапии рекомбинантным ИЛ-2 позволило получить в короткие сроки выраженную положительную динамику [21]. У больных с полиорганной недостаточностью снижался уровень летальности более чем в 2 раза. У больных с диагностированным состоянием «иммунопаралича» происходило статистически достоверное восстановление CD3 и CD4 Т-клеток, усиление функциональной активности Т-клеток (интенсивности пролиферации) и моноцитов (уровень продукции ФНОб), что сопровождалось регрессией эндотоксикоза [27].

В заключение следует отметить, что экстракорпоральные схемы применения иммуномодуляторов при различных заболеваниях получают все более широкое распространение, особенно в случаях, когда стандартные терапевтические подходы оказываются мало эффективными или имеется необходимость экстренного восстановления функциональной активности клеток иммунной системы. Для широкого внедрения метода ЭИФТ в практическую медицину требуется дальнейшее изучение механизмов ее эффективности и особенностей терапевтического действия экстракорпоральных схем назначения иммуномодуляторов при различных иммунопатологических синдромах. На основании этих данных появится возможность разработки патогенетически обоснованной концепции стратегии применения экстракорпоральной иммунокоррекции и включение данного способа иммунотерапии в протоколы лечебных мероприятий.

### **Литература**

1. А.с. N 1311738 СССР, МКИ А 61 К 45/05. Способ лечения гнойной кожной инфекции при атопическом дерматите / И.С.Гущин, В.П.Лесков, Ю.А.Порошина и др. – №3977792/28-14; Заявл.14.11.85; Оpubл.23.05.87, Бюл. № 19 // Открытия. Изобретения.- 1987. - №19.
2. Булавкин В.П., Новикова И.А. Эффективность экстракорпорального применения тималина при гнойно-септических хирургических заболеваниях // Актуальные проблемы иммунологии и аллергологии: Тез. докл. III съезда Белорусского научного общества иммунологов и аллергологов, Гродно, 1995/Гродненский гос. мед. ин-т. – Гродно, 1995. – С. 13-14.

3. Влияние рекомбинантного интерферона-альфа и обработанных им мононуклеарных клеток на синтез IgE in vitro лимфоцитами периферической крови человека / Н.С.Прозоровский, С.Г.Кремлев, Н.А.-Жардецкая и др. // Иммунология. - 1992. - N2. - С.19-21.
4. Изменение иммунологических показателей у онкологических больных при проведении адоптивной иммунотерапии / А.А.Останин, О.Ю.Леплина, Е.Я.Шевела и др. // Иммунология. - 1996. - N1. - С.29-32.
5. Клетки-усилители как модуляторы иммуногенеза / В.М.Писарев, В.П.Лесков, В.П. Георгиев и др. // Вестн. АМН СССР. - 1989. - N2. - С.56-68.
6. Клинико-иммунологические аспекты экстракорпоральной иммунофармакотерапии (ЭИФТ) бронхиальной астмы и хронического бронхита / С.М.Юдина, И.А.Снимщикова, А.Ф.Неронов и др. // Int. J. Immunorehabilitation. - 1997. - N5. - С.14.
7. Комплексная оценка показателей иммунитета при комбинированной иммунокоррекции лейкокином у больных раком гортаноглотки / Ю.В.Перекосова, В.О.Ольшанский, В.П.Кузнецов и др. // Иммунология. - 1993. - N4. - С.53-57.
8. Коррекция тяжелого иммунодефицита при сепсисе / С.М.Юдина, И.А.Снимщикова, Е.А.Аргунова, М.Е.Коршикова // Тез. докл. 4 Рос. Нац. конгресса «Человек и лекарство». - М., 1997. - С.305.
9. Лесков В.П., Писарев В.М., Аршинова С.С. Исследование влияния клеток селезенки на иммунный ответ у мышей // Бюлл. эксперим. биол. - 1984. - N10. - С.474-476.
10. Лесков В.П., Гущин И.С. Экстракорпоральная иммунофармакотерапия // Пульмонология. - 1993. - N3. - С.17-19.
11. Лесков В.П., Прозоровский Н.С., Гущин И.С. Взаимодействие активированных и свежеевыделенных лимфоцитов в процессе развития пролиферативного ответа // Иммунология. - 1986. - N3. - С.29-31.
12. Новикова И.А. Динамика провоспалительных цитокинов у больных гнойной инфекцией при экстракорпоральной иммунотерапии стафилококковым анатоксином // Медицинские новости. - 2001. - N3. - С. 70-71.
13. Новикова И.А. Изучение механизмов действия обработанных различными иммуномодуляторами аутологических лейкоцитов in vitro // Иммунопатология, аллергология, инфектология. - 2000. - N3. - С.18-27.
14. Новикова И.А. Особенности пролиферативного ответа Т-лимфоцитов больных ревматоидным артритом в динамике терапии преднизолоном // Медицинская иммунология. - 2000. - Т. 2, N4. - С.435-438.
15. Новикова И.А. Динамика уровня провоспалительных цитокинов при различных схемах применения глюкокортикоидов у больных ревматоидным артритом // Актуальные вопросы иммунологии и аллергологии: Материалы IV съезда Белорусского научного общества иммунологов и аллергологов, Гомель, 15-16 июня 2000 г./Гомельский гос. мед. ин-т. - Гомель, 2000. - С.241-243.
16. Новикова И.А., Булавкин В.П. Клинико-иммунологическая эффективность применения тималина по экстракорпоральной схеме у больных сепсисом // Патогенез, клиника, диагностика и фармакотерапия заболеваний человека: Сб.ст.-Витебск, 2000. - С.169-172.
17. Новикова И.А., Булавкин В.П. Подходы к экстракорпоральной терапии гнойной хирургической инфекции // Тез. докл. I Белорус. междунар. конгресса хирургов, Витебск, 1996 г.- Витебск, 1996. - С.272-274.
18. Новикова И.А., Булавкин В.П. Эндогенные иммунорегулирующие факторы при гнойно-септических заболеваниях // Актуальные проблемы иммунологии и аллергологии: Тез. докл. III съезда Белорусского научного общества иммунологов и аллергологов, Гродно, 1995 / Гродненский гос. мед. ин-т. - Гродно, 1995. - С. 46-47.
19. Новикова И.А., Уланова Е.А., Булавкин В.П. Экстракорпоральное применение глюкокортикоидов при ревматоидном артрите // Здравеохранение. - 2000. - N2. - С.42-44.
20. Новые подходы клинического применения кортикоидных средств у больных ревматоидным артритом / И.А.Новикова, В.П.Булавкин, Т.А.Ермолова и др. // Теоретические и прикладные вопросы современной медицины и фармации: Сб.ст.-Витебск, 1996. - С.91-93.
21. Опыт использования экстракорпоральной иммунотерапии в лечении хирургических больных с гнойно-септическими заболеваниями / А.А.Останин, А.А.Пальцев, О.Ю.Леплина и др. // Медицинская иммунология. - 2000. - Т.2, N1. - С.43-51.
22. Прозоровский Н.С., Лесков В.П., Гущин И.С. Регуляторное действие мононуклеарных клеток человека, обработанных диуцифоном, может опосредоваться мембранной формой интерлейкина-2 // Бюлл. эксперим. биол. и мед. - 1991. - т.111, N8. - С.174-176.
23. Сидельникова В.И., Лифшиц В.М. Эндогенная интоксикация как одна из причин фармакорезистентности. Новые подходы лабораторной диагностики // Тез.докл. симпозиума «Лабораторная диагностика и лекарственная терапия», Москва, 9-11 сентября 1998 // Клиническая лабораторная диагностика.-1998.- N8.-С.37.
24. Случай эффективного применения плазмафереза и экстракорпоральной иммуномодуляции в лечении первичного затяжного бактериального эндокардита / Н.И.Семенович, В.Н.Филько, Г.Л.Мухина и др. // Тер. архив. - 1988.- N5. - С.150-151.
25. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения.



- Иммунология. – 2000. – N 5. – С.4-7.
26. Экспериментальное обоснование экстракорпоральной иммунофармакотерапии / И.С.Гущин, В.П.Лесков, Н.С.Прозоровский, В.М.Писарев / / Актуальные вопросы иммунофармакологии. – М., 1987. – С.71-82.
27. Экстракорпоральная иммунотерапия в коррекции состояния «иммунопарализиса» у больных с хирургической инфекцией / В.А.Козлов, А.А.Останин, О.Ю.Леплина и др. // Int. J. Immunorehabil. – 1997. – N6. – С.135-138.
28. Экстракорпоральная иммунофармакотерапия с преднизолоном и цианокобаламином атопической глюкокортикостероидзависимой бронхиальной астмы / О.М.Курбачева, Ю.А.Порошина, И.С.Гущин и др.// Пульмонология. – 1992. – N2. – С.52-57.
29. Экстракорпоральные методы в терапии аллергических заболеваний / Л.В.Лусс, В.Д.Прокопенко, Ю.А.Порошина и др.// Иммунология. – 1992. – N4. – С.53-57.
30. Эффективность адоптивной клеточной иммунотерапии у больных с абсцессами легких / С.М.Юдина, И.А.Снимщикова, Ю.П.Селезнев и др. // Int. J. Immunorehabil. – 1998. – N8. – С.37.
31. Юдина С.М., Гапонов А.М, Писарев В.М. Экстракорпоральная иммунофармакотерапия больных сепсисом и тяжелой гнойной инфекцией // Вестн.интенс.терапии. – 1995. – N2. – С.44-48.
32. Cheever M.A., Chen W. Therapy with cultured T cells: Principles revisited // Immunol. Rev. – 1997. – N157. – P.177-194.
33. Cheever M.A., Thompson J.A., Britzmann L. et al. Antigen-driven long-term cultured T-cell proliferate in vivo distribute widely, mediate specific tumor therapy and persist long-term as a functional memory T-cells // J.Exp.Med. – 1986. – V.63. – P.1100-1112.
34. Harada M., Okamoto T., Omoto K. et al. Specific immunotherapy with tumor-draining lymph node cells cultured with both anti-CD3 and anti-CD28 monoclonal antibodies // Immunology. – 1996. – Vol.87, N 3. – P.447-453.
35. Harada M., Okamoto T., Omoto K. et al. Specific immunotherapy with tumor-draining lymph node cells cultured with both anti-CD3 and anti-CD28 monoclonal antibodies // Immunology. – 1996. – Vol.87, N 3. – P.447-453.
36. Krauss J.S., Stein J.M. Shu S. Tumor reactivity of immune T-cells in short-term culture // Cancer Immunol. – 1996. – Vol.43, N 4. – P.231-239.
37. Liu J., Finke J., Krauss J.C., Shu S., Plautz G., E. Ex vivo activation of tumor-draining lymph node T cells reverses defects in signal transduction // Cancer Immunol. Immunother. – 1998. – V.46, N 5. – P.268-276.
38. Nadler S.H., Moore G.H. Clinical immunologic study on malignant disease, response to tumor transplants and transfer of leukocytes // Ann.Surg. – 1966. – V.164. – P.482-485.
39. Novikova I. A., Bulavkin V. P. Endogenous factors in the regulation of intercellular interaction // Joint Annual Meeting, Vienna, Sept. 27-30, 1995 / Immunobiology. – 1995. – Vol. 76, N1-3. – P.342.
40. Novikova I. A., Bulavkin V. P. The effect of soluble products of non-stimulated leukocytes on cell migration // Abstr.13th European Immunology Meeting, Amsterdam, 22-25 June 1997. – Amsterdam,1997. – P.408.
41. Osband V., Carpinto G. Autolymphocyte therapy / / Med .Hypotheses. – 1988. – V.26, N9. – P.259-262.
42. Riddel S.R., Greenberg Ph.D. Principles for adoptive T-cell therapy of human viral diseases // Ann. Rev. Immunol.- Palo Alto (Calif.). – 1995. – V.13. – P.545-586.
43. Rosenberg S.A. Immunotherapy of cancer by systemic administration of lymphoid cell plus interleukin-2 // J.Biol.Modifier. – 1984. – V.3. – P.501-511.
44. Rosenberg S.A. Immunotherapy of cancer using interleukin-2: current status and future prospects // Immunol. Today. – 1993. – V9. – P.58-62.
45. Saha K., Mittal M.M., Maleshwasi H.B. Passive transfer of immunity into leprosy patients by transfusion of lymphocytes and Lawrence's transfer factor // J.Clin.Microbiol. – 1975. – V.1. – P.279-288.
46. Schultze J.L., Gribben J.G., Nadler L.M. Tumor-specific adoptive T-cell therapy for CD40<sup>+</sup> D-cell malignancies // Curr. Opin. Oncol. – 1998. – V.10, N 6. – P.542-547.
47. The efficiency of extracorporeal treatment by immunodepressants in rheumatoid polyarthritis / Novikova I. A., Bulavkin V. P., Ermolova L.A. et al. // Abstr.4th Int. Symp. of Clinical Immunology, Amsterdam, 22-25 June 1997. – Amsterdam,1997. – P.128.
48. Vaage J. Local and systemic effects during interleukin-2 therapy of mouse mammary tumors // Cancer Res. – 1987. – V.47. – P.4296-4298.
49. West W.H., Tauer K.W., Yannelli J.R. et al. Constantine fusion recombinant interleukin-2 in adoptive immunotherapy of advanced cancer // New Engl.J.Med.-1987.-V.316,N15.-P.898-905.

Поступила 07.06.2001г.  
Принята в печать 12.06.2002г.